

Fizyolojik Menopoz Sonrası Tibolon Tedavisinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

THE EFFECTS OF TIBOLONE THERAPY ON COGNITIVE FUNCTIONS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Dr. Aysun ÜNAL,^a Dr. Nuray ATASOY,^b Dr. Ülkü BAYAR,^c
Dr. H. Tuğrul ATASOY,^a Dr. Ufuk EMRE,^a Dr. Numan KONUK^b

^aNöroloji AD, ^bPsikiyatri AD, ^cKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Amaç: Post menopozal dönemde tibolonun bilişsel işlevler ve demans üzerindeki olumlu etkilerini açıklayan bir kaç olası nörobiyolojik mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar östrojen alfa ve/veya beta reseptörlerinin uyarımı, nörotransmitterlerin düzenlenmesi, nöronlar üzerine doğrudan etkiler, lipoproteinlerin düzenlenmesi ve serebral iskeminin önlenmesi olarak sıralanmaktadır. Ancak tibolonun post-menopozal dönemdeki kadınlarda kullanımının bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştıran gözlemsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Bu çalışmada, sağlıklı post-menopozal dönemdeki kadınlarda tibolonun bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğinde izlemde olan, sağlıklı 40 olgu (tibolon alan 20 olgu ile, tibolon almayan 20 olgu) çalışmaya alındı. Tibolonun bilişsel işlevler üzerindeki etkisi, literatürde yaygın olarak kullanılan bir kelime listesi öğrenme testi olan sözel bellek süreçleri testi (SBST), Wechsler Memory Scale (WMS) IV. alt testini oluşturan görsel bellek testi, dikkat ve uygunsuz yanıt baskılama testi olan stroop renk-kelime testi ve kısa mental durum testi (KMDT) ile değerlendirildi. Elde edilen puanlar SPSS for Windows 10.0 paket program ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Denekler yaş, eğitim süresi ve menopoz süresi açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tek ve çok değişkenli çok faktörlü istatistiksel analiz teknikleri, tibolon alan ve tibolon almayan olgular arasında, uygulanan test puanları açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterdi.

Sonuç: Çalışma sonucu elde edilen veriler, postmenopozal dönemde tibolon kullanımının sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve uygunsuz yanıt baskılama olmak üzere geniş bir kapsamda ele alınan bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tibolon; menopoz

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:145-151

Abstract

Objective: There are several neurobiological mechanisms that might account for why tibolone may have a beneficial effect on cognition in postmenopausal women and reduce the risk of developing dementia. These mechanisms include effects on the estrogen alpha and/or beta receptors, modulation of transmitters, direct effect on neurons, lipoprotein alterations and prevention of cerebral ischemia. However, the results of the observational studies investigating the effects of tibolone on cognitive functions in postmenopausal women are still controversial. The aim of this study is to investigate the effects of tibolone on cognitive processes in healthy postmenopausal women without dementia.

Material and Methods: Forty volunteer healthy postmenopausal women (20 receiving tibolone and 20 not receiving tibolone) from menopause outpatient clinic of department of Obstetrics and Gynecology took part in the study. Cognitive processes were measured through 19 scores obtained from a word list learning test; verbal memory learning test (SBST), a visual memory test; Wechsler Memory Scale (WMS) IVth subgroup test, an attention and behavioral inhibition test; stroop color-word test and mini mental state examination (MMST) test. All data were analyzed with the statistical package for the social sciences (SPSS) version 10.0 for Windows.

Results: There was no statistical difference between the two groups according to age, education level and postmenopausal period. Univariate and multivariate multifactorial statistical analysis did not reveal significant differences between the tibolone and non-tibolone groups.

Conclusion: The results of this study revealed that treatment with tibolone in postmenopausal women did not result in better cognitive function (verbal memory, visual memory, attention and behavioral inhibition).

Key Words: Tibolone; menopause

Geliş Tarihi/Received: 25.08.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ülkü BAYAR
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ZONGULDAK
ulkubayar@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17

Son yirmi yıl içerisinde yeni ilaçların kullanımına girmesi, tibolonun menopoz döneminde kullanılması sonucu oluşan fayda ve yan etkilerin daha fazla tartışılmasına neden olmuştur. Tibolon dokularda estrojenik, progesto-

jenik ve androjenik olarak etki gösteren yani dokuya-özel hormonal etkisi olan bir preparattır. Aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globuline bağlanarak serbest östrojen seviyesini artırır. Tibolon, alımından sonra estrojenik metabolitlere (3-alfa ve 3-beta) ayrılan sentetik bir steroiddir. Tibolonun global etkisi estrojeniktir ancak endometriyumda progestojenik etki gösterir.¹ Tibolon menopoz döneminde vasomotor semptomları azaltmak ve atrofik vajiniti tedavi etmek amacıyla standart hormon replasman tedavisine bir alternatif olarak kullanılmaktadır.² Östrojenin santral sinir sistemindeki etkisi, hayvan deneyleri ve nörogörün-tüleme yöntemleri ile incelenmiştir. Gelişmiş ülkelerde kadın ortalama yaşam süresinin uzaması, ancak fizyolojik menopoz yaşının 50 yaşta kalması, ileri yaştaki kadınların yaşam kalitesini düşüren dejeneratif santral sinir sistemi hastalıklarını engelleyebilmeyi amaçlayan klinik çalışmaların sayısında da artışa yol açmıştır.

Östrojen reseptörleri özellikle hipokampusta olmak üzere tüm beyinde bulunmaktadır. Östrojenin, hipokampal nöronları amiloid prekürsör protein metabolizmasını düzenleyerek amyloid B etkisinden koruduğu, hipokampusta sinaps yapısını güçlendirdiği, büyüme faktörleri ile birlikte çalışarak hipokampal nöronların canlı kalmalarını desteklediği ve nörotransmitter modülasyonunu sağladığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^{3,4} Östrojenin hipokampus üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi, Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli yeri olan hipokampus atrofisinin östrojen ile önlenebileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Tibolonun bilişsel işlevler ve duyu durum üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{2,5,6} Ancak Fluck ve ark. nın yaptığı 10 yıllık izlem sonrası olgu kontrol çalışmasında, tibolon tedavisi alan kadınların, östrojen replasman tedavisi almayan kadınlara göre bilişsel performansının, özellikle uzamış dikkat ve planlama gibi frontal bölge işlevleri açısından daha kötü olduğu bildirilmiştir.⁷

Bu çalışmada fizyolojik menopoz sonrasında tibolonun bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda, Ocak 2004- Haziran 2004 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz polikliniğinde takip edilen, doğal yolla menopoza girmiş, araştırmaya katılmaya gönüllü ve okur yazar olan olgular yer aldı. Hastalardan çalışmaya başlamadan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Olguların öz ve soy geçmişleri ayrıntılı olarak sorgulanıp sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Ayrıca olguların açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, hemogramları, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri değerlendirildi. Olguların tümüne kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Serebrovasküler hastalık, santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları, alkol ve madde kullanım öyküsü, geçirilmiş kafa travması, parkinsonizm, mental durumu etkileyecek düzeyde metabolik bozukluk ve hipoksi yapacak bir hastalığı olan olgular ve ailesinde demans ya da benzeri hastalık tanımlayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra deneyimli bir psikiyatrist tarafından olgularla ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapıldı ve test sonuçlarını etkileyebilecek psikiyatrik hastalığı saptananlar da çalışmadan çıkarıldı.

Tedavi olarak deneklerin tümü, doğal seks steroidleri gibi davranıp santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan östrojen reseptörleri üzerinden etki eden tibolon kullandı. Tibolon kullanma süresi bir yıldan az olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuç olarak en az bir yıldır tibolon almakta olan 20 (tibolon grubu) ve almayan 20 olgu (kontrol grubu) değerlendirmeye alındı.

Hastalar eğitim düzeylerine göre ilk, orta ve yüksek eğitim olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan deneklerin tümü, yaklaşık bir saat 15 dakika süren ve aşağıda belirtilen testleri içeren nöropsikometrik batarya ile tek bir oturumda değerlendirildi.

a) Kısa mental durum testi (KMDT):

Hastaların bilişsel işlevlerinin genel olarak değerlendirilmesi için Kökmen tarafından önerilen kısa mental durum testi kullanıldı.⁸ Test, 8 alt gruptan oluşmaktadır, bu gruplar sırası ile; yöne-

lim, dikkat, öğrenme, aritmetik hesap, benzerlikler, genel kültür, yapılandırma, kendiliğinden hatırlamadır.

b) Sözel bellek süreçleri testi (SBST):

Bu test sözel öğrenme ve anımsama sırasında kullanılan strateji ve süreçleri değerlendirmek için kullanılır.⁹ Onbeş kelimedenden oluşan bir liste deneye okunarak, aklında kalan kelimeleri sırasına bakmadan söylemesi istenir. Aynı deneme 10 kez tekrarlanır, deneyin öğrenirken belli bir yöntem izleyip izlemediğini, kelimeler arasında bir bağlantı kurup kurmadığını görmek mümkün olur. Kırk dakika sonra denekten bu kelimeleri (kelimeler kendisine tekrar okunmaz) anımsadığı kadarıyla söylemesi istenir; bu geciktirilmiş kendiliğinden anımsama denemesidir. Deneyin anımsamadığı kelimeler için tanıyarak anımsama denemesi yapılır. Bu amaçla, kayıt formunun arkasında her bir kelime, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılarak daha önceden yazılmıştır (örnek; listedeki “Ev” kelimesi için: “Ev, Oda, El” gibi). Bu liste deneye verilerek, bunlar arasında daha önce öğretilen kelimeleri tanıyabilirse işaretlemesi istenilir. Biz çalışmamızda sadece sözel işlevleri değerlendirebilmek amacı ile deneye kelimeleri kayıt formundan işaretlemek yerine, kelime gruplarını sözel olarak vererek deneyin tanımasını ve bize söylemesini tercih ettik. Deneyin doğru olarak kendiliğinden anımsadığı ve daha sonra doğru olarak tanıdığı kelimelerin toplamı o deneyin toplam anımsama skorunu oluşturur.

c) Wechsler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel bellek alt testi

WMS Görsel bellek alt testi, üzerine geometrik desenler çizili olan 3 karttan oluşur. Birinci ve ikinci kartlarda birer, üçüncü kartta ise yan yana 2 şekil vardır. Kartlardan her biri deneye 10 saniye gösterildikten sonra kaldırılır ve o şekli çizmesi istenir. Deneyin doğru olarak anımsayıp çizdiği her bir unsur için belli puanlar verilir. Üç kartın bütününden alabileceği en yüksek puan 14’tür. Russel, WMS’ nin bütün bellek alt testlerine, olguya haber vermeden yapılan bir geciktirilmiş anımsama de-

nemesi eklemiştir ve artık genel olarak bu uyarılma kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda olguların testin verilmişinden 40 dakika sonra bunları tekrar anımsamasını istedik. Eğer olgu kartların hepsini anımsayamadı ise tanıyarak anımsama denemesine geçtik ve birbirine yakın şekiller arasından bizim olgumuzdan anımsamasını istediğimiz şekli seçmesini istedik. Bu yanıtlar arasından da tanıyarak anımsama puanını oluşturduk.

d) Sayı menzili testi

Weschler Yetişkinler için Zeka Testi (WAIS-R) bataryasında bir alt test olan sayı menzili en sık kullanılan genel dikkat ölçөгüdür. Kısa süreli bellek/çalışma belleği testi olarak ele alanlar da vardır. Sayı menzili ileri ve geri menzil olarak ikiye ayrılır. Her ikisinde de bir saniye ara ile rastgele rakamlar giderek artan sayıda okunur ve deneyin tekrarlaması istenir. Her ikisi için de iki kez üst üste başarısızlıkta tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur. Bu çalışmada skor her ikisinin toplamı olarak verilmiştir.

e) Stroop renk-kelime testi

Bu test uygunsuz uyarın baskılamasının en seçici biçimde değerlendirilebildiği testtir. Dolayısıyla ile orbitofrontal işleve özellikle duyarlıdır. Çalışmamızda dünyada farklı uyarılmaları ile uygulanan Stroop renk-kelime testinin, TÜBİTAK-BİLNÖT Bataryası içinde düzeltilmiş ve uyarlanmış biçimi kullanılmıştır.¹⁰ Beş aşamada yapılan testin birinci aşamasında siyah beyaz ile yazılmış mavi, kırmızı, yeşil ve sarı sözcüklerinin okuma hızı kaydedilmiştir. Toplam 30 sözcükten oluşan aynı renk isimlerinin gene dört değişik renkle yazılmış renkli uyarılmasının okunması ikinci aşamayı oluşturmuştur. Üçüncü aşamada testin ana hedefi olan farklı renklerle yazılmış renk isimlerinde yazıyı okumak, yani renk ismini okumak yerine sözcüklerin hangi renkle yazıldığının söylenmesi istenmiştir. Okur yazar insanlarda genel eğilim elbette ki yazıyı okumak şeklindedir. Uygunsuz uyarını baskılayabilenler normal okuma ya da renk tanıma hızından daha yavaş biçimde bu görevi yerine getirebilirler. Ancak frontal işlev bozukluklarında bu süreç çok uzamakta, ya da çok fazla hata ve düzeltme yapılmaktadır. Bu nedenle

testin her aşamasında zaman, hata ve düzeltme sayısı kaydedilmiştir.

İstatistiksel değerlendirilme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 10.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı. Grupların sosyo-demografik verilerinin ve test puanlarının normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında parametrik test koşullarını yerine getiren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için t testi, parametrik test koşullarını yerine getiremeyen değişkenlerin karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında bilişsel süreçler açısından anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için, 19 test puanının bağımlı değişken olarak yer aldığı desene uygun, çok değişkenli varyans analizi (multivariate analysis of variance: MANOVA) uygulandı. Tibolon kullanım süresinin test puanları üzerindeki etkisi aşamalı çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel incelemeler iki uçlu yapıldı ve anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Tibolon grubunun yaş ortalaması 53.2 ± 4.28 (yaş aralığı: 47-60) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 52.4 ± 5.6 (yaş aralığı: 46-64) yıl olarak bulundu. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($t = -0.47$, $p = 0.63$). Tibolon grubunda ortalama menopoza süresi 6.05 ± 3.1 (süre aralığı: 1-12) yıl, kontrol grubunda ise 6.5 ± 5.5 (süre aralığı: 1-20) yıl olarak bulundu. Her iki grubun menopoza süreleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t = 0.35$; $p = 0.72$). Tibolon grubunun ortalama eğitim süresi 9.8 ± 3.3 yıl, kontrol grubunun ortalama eğitim süresi 9.6 ± 3.5 yıldır. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında her iki grubun eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($t = -0.23$; $p = 0.82$). Bu bulgular deneklerin yaş, eğitim süresi ve menopoza süresi açısından benzer özellikler taşıdığını göstermekteydi (Tablo 1).

Ortalama tedavi süresi tibolon grubunda 4.8 ± 2.9 yıl olarak saptandı. İki grup arasında 19 test puanının bağımlı değişken olarak yer aldığı desene uygun, çok değişkenli varyans analizi sonucunda tibolon değişkeninin hiç bir test puanı üzerinde

anlamlı fark yaratmadığı görüldü, ayrıca modelin Wilks Lambda değeri de anlamlı bulunmadı ($F = 0.95$, $p = 0.52$).

İki gruba ait normal dağılım gösteren 11 alt test puanı (KMDT, DGT, SBSTKSB, SBSTEOS, SBSTTOP, WMSKSB, WMSKHP, WMSTANI, STRPID, STRP5D ve STRPFark) t testi ile normal dağılım göstermeyen 6 test puanı (SBSTEOP, SBSTKHP, SBSTTANI, WMSTHP, STRPHata ve STRPDüzeltilme) ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırılan 17 alt test puanının hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı izlendi. Alt test puanlarının grup ortalaması ve ortancaları ile istatistiksel test sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tibolon alan olgularda test puanlarının bağımsız, tibolon süresinin ise bağımlı değişken olarak alındığı çoklu regresyon analizi sonucunda test puanlarından yalnız Stroop renk-kelime testi 1. deneme puanı (siyah beyaz ile yazılmış mavi, kırmızı, yeşil ve sarı sözcüklerinin okuma hızı) anlamlı değişken olarak bulundu ($Beta = 0.60$ $t = 2.85$ $p = 0.013$).

Tartışma

Tibolonun, estrogenik etkisi yanında androjenik ve progestogenik aktivitesi olması nedeniyle menopozal semptomların tedavisinde özel bir yere sahiptir. Östrojenin demansı önlediği ön savını destekleyen sonuçlar, östrojenin hipokampustaki hücre kaybını önlediğinin ve antioksidan özellikleri olduğunun gösterildiği hayvan deneylerinden gelmektedir.^{11,12} İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda endojen östrojen düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Toplum temelli çalışmalar arasında ekzojen östrojenin Alzheimer Demansı (AD) riskini azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.¹³ Ancak hormon replasman tedavisi alan AD hastalarında östrojen etkinliğini araştıran son çalışmalarda ekzojen östrojenin bilişsel işlevler üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.⁴ İnsan çalışmaları ile desteklenememiş olsa bile, demansta östrojen ön savının biyolojik olarak akla yakın olması hala bu konunun araştırılmasına neden olmaktadır.

Tablo 1. Menopoz sonrası tibolon alan ve almayan grubun demografik özellikleri ve nöropsikometrik değerlendirilmede elde edilen test puanları.

Değişkenler	Tibolon alan grup (n=20)	Tibolon almayan grup (n= 20)	Gruplararası istatistiksel değerlendirme
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Yaş (yıl)	53.2 ± 4.2	52.4 ± 5.6	t=- 0.47 . p= 0.63
Menopoz süresi (yıl)	6.0 ± 3.1	6.5 ± 5.5	t=0.35 . p= 0.72
Tedavi süresi (yıl)	4.8 ± 2.9	-----	-----
Eğitim süresi (yıl)	9.8 ± 3.3	9.6 ± 3.5	t= - 0.23 . p= 0.82
KMDT	32.4 ± 2.8	31.6 ± 4.3	t= - 0.73 . p= 0.47
DGT	8.8 ± 1.8	9.3 ± 2.5	t= 0.63 . p= 0.53
SBSTKSB	6.3 ± 1.45	6.4 ± 1.7	t= 0.09 . p= 0.92
SBSTEOS	6.7 ± 2.2	7.3 ± 2.5	t=0.71 . p= 0.47
SBSTTOP	125.3 ± 11.8	123.7 ± 15.8	t= - 0.35 . p= 0.72
WMSKSB	10.6 ± 2.8	10.2 ± 3.2	t= - 0.36 . p= 0.71
WMSKHP	9.1 ± 4.1	8.4 ± 3.4	t= - 0.58 . p= 0.56
WMSTANI	4.5 ± 3.6	4.4 ± 2.3	t= - 0.10 . p= 0.91
STRPID	14.0 ± 4.0	14.5 ± 6.3	t=0.29 . p= 0.76
STRP5D	34.9 ± 11.7	34.1 ± 17.7	t= - 0.16 . p= 0.86
STRPFark	20.8 ± 11.4	19.5 ± 15.4	t= - 0.30 . p= 0.76
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	Mann-Whitney U
SBSTEOP	15 (14-15)	15 (15-15)	Z=- 1.3 . p= 0.32
SBSTKHP	14 (12.25-15)	14 (13.25-15)	Z=- 0.89 . p= 0.39
SBSTTANI	1 (0.0-2.75)	1 (0.0-1.75)	Z=- 0.89 . p= 0.4
WMSTHP	14 (11.75-14)	14 (14-14)	Z=- 1.1 . p= 0.39
STRPHata	0.0 (0.0-1)	0.0 (0.0-0.0)	Z=- 0.98 . p= 0.47
STRPDüzelme	1 (0.25-2)	0 (0.0-1.75)	Z=- 1.6 . p= 0.11

(KMDT:kısa mental durum testi, DGT: sayı menzili testi, SBST: sözel bellek süreçleri testi, KSB: kısa süreli bellek, EOS: en fazla kelime öğrenme satırı, TOP: toplam öğrenme puanı, KHP: kendiliğinden hatırlama puanı, TANI: tanıyarak hatırlama puanı, EOP: en fazla öğrenme puanı, WMS: Weschler Memory scale, görsel bellek alt testi, STRP: stroop renk-kelime testi, STRP fark: 1. deneme ile 2. deneme süreleri arasındaki fark)

Bu çalışmada tibolonun bilişsel işlevler üzerindeki etkisi, literatürde yaygın olarak kullanılan bir kelime listesi öğrenme testi olan SBST, WMS'in IV. alt testini oluşturan görsel bellek testi, uygunsuz yanıt baskılama testi olan Stroop renk-kelime testi ve genel değerlendirme amacı ile KMDT sonuçlarından elde edilen 19 puan üzerinden değerlendirildi. Anlık ve gecikmeli sözel ve görsel bellek, literatürde menopoz sonrası demansı olan ve olmayan bireylerde tibolonun bilişsel işlevler üzerine etkinliğinin değerlendirilmesinde en fazla araştırılmış ve en fazla olumlu sonucun bildirilmiş olduğu bilişsel işlevler olduklarından özellikle incelendi.

Bellek işlevlerini ölçmek için genelde kelime listeleri ve paragraf hatırlama testleri kullanılmak-

tadır. Zec ve Trivedi, daha önce yapılmış 42 çalışmayı yorumlayıp yeniden gözden geçirdikleri çalışmalarında, kelime dizisi testi kullanan çalışmaların %50'sinde (13 gözlemsel çalışmanın altısında ve bir deneysel çalışmada) olumlu sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir.¹⁴ Tibolonun bellek üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalara göre tibolonun bellek üzerine olumlu etkisi vardır.^{13,15} Çalışmamızda ise, uygulanmış olan çok değişkenli analiz teknikleri, görsel belleği yansıtan herhangi bir puanın (şekil belleği, anlık, kendiliğinden hatırlama ve tanıyarak hatırlama) tibolon kullanımı ile etkilenmediğini göstermiştir.

Tibolonun etkinliğini değerlendirmede kullanılan diğer bir duyarlı test Stroop renk-kelime testidir.

Biz çalışmamızda tibolon alan ve almayan grupları stroop testi sonuçlarını yansıtan puanlar (düz kelime okuma süresi, renkli kelime okuma süresi, renk adlandırma süresi, hata puanları, düzeltme puanları) açısından karşılaştırdığımızda iki grubun değerleri arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Fluck ve ark., yaptıkları bir çalışmada tibolon tedavisi, ile postmenopozal kadınların anlık belleklerinde anlamlı şekilde artış olduğunu göstermişlerdir.⁷ Özel bellek süreçleri testinde anlık bellek, en fazla kelime öğrenme satırı, en fazla öğrenilen kelime sayısı, toplam öğrenme puanları, kendiliğinden hatırlama puanları ve tanıyarak hatırlama puanları karşılaştırıldığında, biz çalışmamızda tibolon kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Bu çalışmada paragraf öğrenme testi kullanılmadığından biz iki test arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendiremiyoruz, ancak literatür eşliğinde değerlendirildiğinde daha sonra yapılacak tibolon etkinliği değerlendirme çalışmalarında her iki grup bellek testlerinin kullanılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Tibolon kullanım süresinin test puanları üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çoklu regresyon analizinde stroop renk kelime testi 1. deneme puanı anlamlı bağımsız değişken olarak bulundu, ancak bu teste ait diğer alt parametrelerde benzer özellik gözlemedik. Tibolonun genel dikkat performansı üzerindeki etkisi literatürde kısıtlı sayıda çalışmada incelenmiştir.^{6,7,15} Genel dikkatin değerlendirilebilmesi için aynı zamanda kısa süreli bellek veya çalışma belleği testi olarak da adlandırılan sayı menzili testini kullandık. İleri ve geriye doğru menzili olan bu testte tibolon ve kontrol gruplarının ileri ve geri menzil toplam puanlarını karşılaştırdık. Dikkati sürdürme yetisi üzerine tibolonun olumlu etkisini saptayamadık. Demans tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan kısa mental durum testi ile yaptığımız genel bilişsel değerlendirmede de iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Sonuç olarak; literatürde genelde postmenopozal dönemdeki kadınlarda bilişsel işlevler ile tibolon arasında ilişki net olarak gösterilememiştir. İlgili toplum temelli gözlemsel ve de-

neysel çalışmalar incelendiğinde, bilişsel yetkinliği etkileyebilecek olası karıştırıcı değişkenlerin kontrol altına alınmadığı görülmektedir. Bu çalışmada genel bilişsel işlevler, sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve uygunsuz cevabın baskılanması olmak üzere geniş bir kapsamda ele alınan bilişsel işlevler üzerinde tibolonun etkisinin olmadığı görüldü. Denek sayısının azlığı ve belli merkeze başvuru yapan deneklerin çalışmaya alınmış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşünülebilir. Literatürde özellikle bellek işlevleri üzerinde elde edilmiş olumlu bulguların kısa süreli olduğu görülmektedir. Mathews ve ark. kritik dönem olarak tanımlanan erken menopoz döneminde tedavi başlanması normal yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan nöronal plastisitede azalmayı ve hipokampal atrofiyi engelleyebileceğini bildirmişlerdir.¹⁶ Sonuç olarak, çalışmamızda denek sayısının az olması ve bulgularımızın anlamlı olmaması bizi kesin sonuca götürememektedir. Daha fazla olgu sayısı ile erken tedavi başlanan olgularda uzun süreli tedavinin etkinliğini değerlendiren temel, klinik ve radyolojik incelemelerin yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kloosterboer H. Intracrinology: the secret of the tissue-specificity of tibolone. *J Br Menopause Soc* 2000;6:23-7.
2. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002;9:162-70.
3. Sherwin BB. Estrogen and cognitive aging in women. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:527-34.
4. Maki P, Hogervorst E. The menopause and HRT. HRT and cognitive decline. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:105-22.
5. Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, Huang KE. Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT or tibolone. A comparison. *J Reprod Med* 2003;48:375-80.
6. Albertazzi P, Natale V, Barbolini C, Teglio L, DiMicco R. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000; 36:223-9.
7. Fluck E, File SE, Rymer J. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:62-7.
8. Kökmen E, Smith GE, Peterson RC, Tongolas E, İvnik RC. The short test of mental status. *Arch Neurol* 1991;48:725-8.
9. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi (bir ön çalışma), *Nöropsikiatri arşivi* 1992;29:196-206.

10. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. İstanbul: Ufuk Mat; 1997.
11. Heijer T, Geerlings MI, Hofman A, et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampi and better memory performance. *Arch Neurol* 2003;60:213-20.
12. Cutter WJ, Norbury R, Murphy DG. Oestrogen, brain function and neuropsychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:837-40.
13. Costa MM, Reus VI, Wolkowitz OM, Manfredi F. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired post menopausal women. *Biol Psychiatry* 1999;46:182-8
14. Zec RF, Trivedi MA. The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in postmenopausal women with and without dementia: a critical and theoretical review. *Neuropsychol Rev* 2002;12:65-109
15. Gulseren L, Kalafat D, Mandaci H, Gulseren S, Camli L. Effects of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive functions in natural menopause: an observational follow-up study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:71-3.
16. Matthews K, Cauley J, Yaffe K, Zmuda JM. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *JAGS* 1999;17:518-23.